Aus dem Tropen-Genesungsheim
des Deutschen Instituts für ärztliche Mission in Tübingen
Leiter: Professor Dr. O. Fischer

Über die Formol-gel-Probe und die Aldehydprobe nach Napier

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Andreas Graf von Bernstorff
aus Wedendorf

1939

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Professor Dr. Fischer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Die Formol-gel-Probe [F. G.] wurde im Jahre 1920 von Gate und Papacostas angegeben. Die Verfasser glaubten damals in dieser Probe eine einfache Luesreaktion gefunden zu haben, mußten aber bald ihre Meinung revidieren, da immer mehr Krankheiten, besonders Tropenkrankheiten, mit positiver F. G. gefunden wurden. Seither hat sich um die Erforschung dieser Probe eine recht umfangreiche Literatur entwickelt. In unseren Breiten bekam die Probe einige Bedeutung, als 1922/23 Kürten die Reaktion zur Diagnose von Endocarditis lenta heranzog. Er fand die Probe bei Endocarditis lenta regelmäßig positiv und bei differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Krankheiten regelmäßig negativ. Auch dies hat sich nicht als richtig erwiesen. Zu beachten ist aber, daß die F. G. sich in der Tropenpraxis als brauchbar erwiesen hat und noch heute viel angewandt wird. Sie dient hier hauptsächlich zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose von Schlafkrankheit und Lepra. Auch im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg und im Tropen-Genesungsheim in Tübingen wird von der Probe reichlich Gebrauch gemacht. Angesichts dieser Tatsache ist eine genaue Kenntnis der Bedingungen, unter denen die F. G. positiv ausfällt, von Bedeutung.

Eine Modifikation dieser Probe ist die 1921 von Napier angegebene Aldehydprobe, die bei starkem Ausfall auf Kala azar spezifisch ist und daher ebenfalls große Bedeutung hat. Man sollte sich, um Verwechslungen zu vermeiden, streng an die Namen halten, die die Entdecker ihren Proben gegeben haben, was leider nicht immer beachtet wurde.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549601_0007

A. Die Technik der Proben.

Die F. G. ist denkbar einfach auszuführen. Ein Tropfen von handelsüblichem Formalin wird zu 1 ccm Blutserum zugesetzt. Dann läßt man das Formol-Serum bei Zimmertemperatur stehen und beobachtet bis zu 48 Stunden, ob und in welcher Zeit das Serum erstarrt. Die Reaktion ist quantitativ gekennzeichnet durch den Grad der Erstarrung und bei völligem Festwerden auch durch die Zeit, in der dies eintritt. Der Grad der Erstarrung wurde in vorliegender Arbeit nach folgendem Schema gewertet:

1. bleibt das Serum ganz flüssig	negativ
2. zeigt sich eine geringe Verminderung des flüssigen Zustandes	Spur
3. ist das Serum deutlich gelatiniert	½ oder ¾
4. ist das Serum erstarrt, sodaß man das Röhrchen umdrehen kann, ohne daß Serum herausläuft, bewegt sich aber das erstarrte Serum beim Hin- und Herschütteln noch etwas, so ist die Bezeichnung	fast erstarrt
5. ist eine solche Beweglichkeit nicht mehr nachzuweisen, so spricht man von	ganz erstarrt.

Die Zeiten der Ablesungen waren:

1. unmittelbar nach dem Zusatz des Formalins
2. nach ½ Stunde
3. nach 1 Stunde
4. nach 4 Stunden
5. nach 24 Stunden
6. nach 48 Stunden.

Nach Dye kann man den Grad der Gelierbarkeit in Zahlen folgendermaßen ausdrücken:

Erstarrung in 1 Stunde und weniger	6
halberstarrt in 1 Stunde	5
erstarrt in 4 Stunden	4
halberstarrt in 4 Stunden	3
erstarrt in 24 Stunden	2
halberstarrt in 24 Stunden	1
flüssig nach 24 Stunden	0

Die Aldehydprobe, die Napier zufällig entdeckte, als er Kala azar-Seren mit Formalin zur Aufbewahrung haltbar machen wollte, ist in ihrer Ausführung mit der Formolgel-Probe identisch. Nur ist es hier wichtig, mit klarem Serum zu arbeiten. Anders ist die Bewertung der Serumveränderungen. Nach Napier wird in einem gutentwickelten Fall von Kala azar das Serum nach Formolzugabe augenblicklich wolkig, gleichzeitig geliert es und innerhalb von 10 Minuten hat es Farbe und Konsistenz des „Weißen" eines hartgekochten Eies angenommen. Negativ ist die Probe, wenn das Serum ganz flüssig und klar bleibt oder fest wird, aber klar bleibt.

Im einzelnen gibt Napier für die Wertung der Resultate folgendes Schema an:

1. Serum innerhalb 20 Minuten ganz fest und trübe	+++
2. Serum innerhalb 2 Std. fest und vollständig trübe	++
3. Serum in 24 Std. fest und vollständig trübe	+
4. Serum in 24 Std. fest und deutlich trübe	[+]
5. Serum in 24 Stunden fest und leicht trübe	[±]
6. Serum fest aber ganz klar	[−]
7. Serum in 24 Stunden flüssig und klar	−

Die ersten drei Werte gelten als positiv, 4. und 5. sind fraglich, die beiden letzten sind negativ. So gewertet ist die Probe nach Napier spezifisch für Kala azar.

Man kann auf verschiedene Art auch mit nur 1 Tropfen Serum auskommen. Napier beschreibt allein 3 Methoden. Er meint aber, daß sie die Genauigkeit der Probe herabsetzen und führt

anschließend noch eine Modifikation an, die sich ihm als gut erwiesen hat: 4 Blutstropfen kommen direkt vom Finger des Patienten in ein kleines Proberöhrchen, das ½ ccm Citratsalzlösung [NaCl 0,85; Na-Citr. 0,5; aq. dest. ad 100,0] + 1 Tropfen Formalin enthält. Beim Stehen über Nacht setzen sich die roten Blutkörperchen ab und die darüberstehende Flüssigkeit erscheint milchig im Falle von Kala azar, anderenfalls klar.

Betreffs der Wertung der Resultate bemerkt er weiter, daß das Serum beim an Kala azar kranken Kleinkind keine vollständige Trübung zu geben pflegt. Andererseits scheint bei Kindern ohne Kala azar das Serum absolut klar zu bleiben, sodaß bei Gelierung und einem geringen Grade von Trübung im Serum eines z. B. dreijährigen Kindes das Ergebnis als sicher positiv gewertet werden kann. Bei den Erwachsenen beobachtete er bei Tuberkulose- und Lepra-Seren geringe Opaleszenz.

B. Ursachen und Bedingungen, unter denen die Probe positiv wird.

Für das Zustandekommen der Reaktion scheinen verschiedene Faktoren verantwortlich zu sein. Zunächst sind es gewisse Eiweißkörper, die in den pathologischen Seren vermehrt sind und auch bei Zusatz zu normalem Serum Formol-Gelierung geben. Einmal ist der Globulin/Albumin-Quotient erhöht und zwar evtl. bis auf das Sechsfache des Normalwertes von 0,5 [Tillich]. Speziell sind es aber die Euglobuline, die man vermehrt findet. Chorine trennte nach ihrer Löslichkeit in Kochsalz verschiedene Euglobulinstufen. Die am wenigsten lösliche Fraktion verursachte, zu normalem Serum zugesetzt, Formol-Gelierung mit Trübung, die beiden anderen Euglobulinstufen dagegen Gelierung ohne Trübung. Napier äußert übrigens schon 1921 die Ansicht, daß die Ursache der Trübung ein Euglobulin sei. Nach Reiner und Marton handelt es sich bei der F. G. um einen Gerbungsvorgang. Die eigentlich strukturbildenden Stoffe sind die Albumine. Für diese Strukturbildung müssen jedoch Gerbungskeime vorhanden sein. Diese entstehen in pathologischen Seren vermutlich

als feiner Niederschlag bei Zugabe des Formalins. Man kann daher auch durch Zugabe von Tierkohle Formol-Gelierung in normalem Serum hervorrufen. Ferner sind es die bei parenteralem Eiweißzerfall entstehenden hochmolekularen Abbauprodukte, die man für die F. G. verantwortlich macht, und deren Hauptrepräsentanten die Proteinsäuren sind [Reiner und Marton]. Für die Vermehrung der erwähnten Eiweißkörper macht Kürten die Aktivität des Endothels verantwortlich, und damit bekommt die F. G. eine Beziehung zur ganzen Reaktionslage des Körpers. So fand Combiesco positive F. G. im anaphylaktischen Schock. Also nicht nur Infektionen, sondern auch parenteral wirksame Reize anderer Art können Endothelwucherungen sowie nachfolgende Serum-Eiweiß-Veränderungen und F. G. auslösen. Bei der Endocarditis lenta handelt es sich ja auch um eine hyperergische Reaktion, ebenso bei Polyarthritis rheumatica, die nach Tillich auch positive F. G. gibt. [Gläßner konnte feststellen, daß man bei vorsichtiger Immunisierung Antikörperbildung ohne Globulinvermehrung erreichen kann.]

Ferner sind die Fettstoffe im Blut für das Zustandekommen der F. G. mitbestimmend. Cholesterin und Fette bilden nach Kürten einen Schutz für die Angriffsfläche, welche das Eiweiß dem Formaldehyd bietet. Daher fand Tillich z. B. bei Nephrosen trotz sehr hohem Globulin/Albumin-Quotienten negative F. G. Bei der Uraemie spielt daneben noch die Säuerung eine Rolle.

Die H-Ionenkonzentrations-Aenderung im Blut ist zu gering, um die F. G. wesentlich mitzuverursachen. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß die Blutkolloide eine gewisse Rolle in der Regulation der H-Ionenkonzentration des Blutes spielen und so auch Veränderungen erleiden, welche von der Menge der gebundenen Säure abhängig sind. Und es ist denkbar, daß die Proteinsäuren auf diesem Wege wirken [Reiner und Marton].

Die F. G. ist weiterhin abhängig vom Salzgehalt und vom Harnstoffgehalt des Blutes [Salkind].

Mc. Kenzie fand, daß man die Menge des Formalins, das man zugibt, bedeutend variieren kann, ohne das Endresultat

zu beeinflussen. Weiter ist die F. G. abhängig vom Säure-Gehalt der Lösung. Formalinlösungen enthalten fast stets mehr oder weniger viel freie Ameisensäure. Kürten verlangt nun, da die Säure die Reaktion verzögere, Neutralisierung der Formalinlösung mit 20 %iger Natriumcarbonatlösung [Phenolphthalein als Indikator]. Ich habe bei meinen Untersuchungen mit nicht neutralisierter Formalinlösung gearbeitet. Der Säuregrad der Lösung war am Ende der Untersuchungen derart, daß zur Neutralisierung von 10 ccm 0,5 ccm 1/10 normaler Natronlauge benötigt wurden. Zum Vergleich der Wirkung von saurem Formalin und neutralisiertem Formalin habe ich an 2 gelierbaren Seren die F. G. doppelt angestellt, einmal mit saurer Lösung, andererseits mit neutraler Lösung. Beidemale fand ich Uebereinstimmung. Es waren dies 2 exsudative Lungentuberkulosen, deren Serum in 24 Stunden fast bzw. ganz erstarrte.

Auch Verdunstung, die ja die Konzentration der Eiweißkörper erhöht, beschleunigt die Reaktion. So erklärt es sich wohl, daß nach Bessemanns und v. Boeckel 8—10 Stunden auf 56 bis 58° erhitzte Seren bedeutend intensivere F. G. zeigten als die nicht erhitzten. Bei meinen Untersuchungen handelt es sich meist um Seren, die ½ Stunde bei 56° inaktiviert wurden; denn ich verarbeitete Seren, die in den Instituten bei Anstellen der Wassermannschen Reaktion übrig geblieben waren. Nur die Seren von Infektionskrankheiten sind aktive gewesen.

Mir war auch die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, ob die Tropentemperatur die Reaktion beeinflussen kann, wenn man das Serum ein paar Tage bei dieser Temperatur stehen läßt. Bessemans untersuchte bereits den Temperatureinfluß auf das Formolserum bei verschlossenen Röhrchen während des Gelierungsvorganges. Dabei fand er eine geringe Beschleunigung der F. G. durch Temperaturerhöhung. Andererseits haben Bessemans und v. Boeckel wie gesagt 8—10 Stunden auf 56—58° — und zwar vorher — erhitzt. Ich erwärmte nun Seren vorher 3 Tage lang auf 37°. Zu diesem Zweck stellte ich den Rest bereits untersuchter Seren für 3 Tage in den Brutschrank. Nach diesen 3 Tagen stellte ich dann die Probe nochmals an. 25 Seren stellte

ich unverschlossen in den Brutschrank. Wie zu erwarten wurde die F. G. durch die erhebliche Verdunstung stark beschleunigt. So war ein Serum, das vorher in 24 Stunden nur eine Spur Gelierung zeigte, nun bereits in 1 Stunde fast erstarrt. Bei 11 weiteren Seren, die ich in den Brutschrank stellte, verschloß ich die Röhrchen mit Korkstopfen und verschmierte die Ritzen mit Wachs. Die Seren 1—10 blieben 3 Tage, Serum 11 4 Tage im Brutschrank und verhielten sich folgendermaßen:

Nr.	vorher in 48 Std.	vorher in 48 Std.
1—7	—	—
8	—	Spur
9	—	Spur
10	½	Spur [?]
11	½	¾

Wenn auch die Zahl noch zu klein ist, um daraus Schlüsse zu ziehen, so hat es doch den Anschein, als wollte eine geringe Beschleunigung der Reaktion dabei herauskommen. Aber es pflegte bei diesem Versuch der Korkstopfen zu quellen, offenbar durch Aufnahme von Verdunstungswasser. Somit wäre also der Verdunstungsfaktor noch nicht ganz ausgeschaltet.

C. Krankheiten mit positiver Formolgel-Probe.

Einige der F. G.-positiven Krankheiten wurden vorhin schon erwähnt. Es sind hauptsächlich die mehr chronischen Krankheiten. Die höchsten Werte findet man bei Kala azar, bei Knochenaffektionen tuberkulöser und nicht tuberkulöser Natur, ferner bei Schlafkrankheit. Bei diesen Krankheiten kann die Gelierung in wenigen Minuten zustande kommen. Stark positive F. G. findet man bei den granulomatösen Krankheiten [Mc.Kenzie] wie Syphilis und Framboesie, hauptsächlich im floriden 2. Stadium, sowie auch bei Lepra und Tuberkulose, besonders Knochen-Tbc. Ferner fand man positiv: Komplizierte Gonorrhoe [Gate und Papacostas, Mayr], Lymphogranulomatose [Reichl etc.], Lymphogranuloma inguinale [Tasaki, Gutman etc.], Bantische

Krankheit [Gabbano], multiple Myelome [Bing, Sweigert, Gutman etc.], maligne Tumoren [Gate und Papacostas, Gabbano, Reiner und Marton, Reichel etc.]. Als stark mit Eiweißzerfall einhergehende Krankheiten sind noch zu erwähnen: Bronchiektasen, Lungenabszeß, Pleuraempyem, Ulcus pepticum jejuni und Ulcus ventriculi [Reichel etc.]. Positiv fand man auch häufig Herzfehler [Reichel etc.]. Vielleicht hängt das, so wie bei den ebenfalls positiven Lebercirrhosen [Gutman etc., Reichel etc.] und Nierenkrankheiten [Kürten, May] mit Oedem- bzw. Transsudatbildung zusammen, durch welche Veränderungen der Eiweißverhältnisse im Serum zustande kommen.

Auch bei Bilharzia findet man sehr häufig die Formol-Gelierung. Teichler in Ostafrika fand sie unter 10 Fällen 8mal. Der Mittelwert betrug 2,8 nach Dye*). Die Senkung war in allen Fällen beschleunigt.

Herr Professor Fischer, der mir freundlicherweise das Material seiner in Ostafrika angestellten Untersuchungen zur Verfügung gestellt hat, untersuchte die F. G. an 49 Fällen von Blasenbilharzia [Eier im Urin]. Davon waren 17 Fälle negativ. Bei 2 gelierte das Serum bereits in ½ Stunde, was dem Wert 6 nach Dye entspricht. Der Wert 5 wurde ebenfalls nur 2mal erreicht. Der Mittelwert dieser 49 Fälle beträgt 1,6.

Herr Professor Fischer fand auch Gelierung bei 2 Filarien-Tumoren [Onchocerca volvulus]. Gelierung des Formolserums nach 48 Stunden halb [Wert 0] bzw. nach 24 Stunden ganz [Wert 2]. Von 3 Fällen von Ulcus tropicum war einer negativ, die beiden anderen gelieren in 1 Stunde halb [Wert 5].

Auf Infektionskrankheiten komme ich noch im einzelnen zurück.

In der Gravidität soll die Probe auch manchmal positiv sein [Reiner und Marton]. Ich konnte mich hiervon nicht überzeugen. Aus der Univ.-Frauenklinik untersuchte ich inaktiviertes Serum von geburtshilflichen Fällen. Von 103 Frauen bekam ich Serum wenige Tage vor oder nach oder auch während der Geburt des ausgetragenen Kindes. Bei weitaus den

*) s. S. 2 unten.

meisten war das Blut 2—3 Tage nach der Geburt abgenommen. Diese 103 Fälle waren alle F. G.-negativ. Darunter befanden sich 8 Fälle mit subfebriler bis leichter Temperatur, eine leichte Phlebitis und eine schwere Mitralstenose. Auch länger vor der Geburt fand ich keine positive F. G. bei Schwangeren. Gesunde Schwangere hatte ich 7 aus mens X, 3 aus mens IX, 1 aus mens V und 3 aus mens II—III. Mehr pathologische Fälle waren: aus mens VII 1 Frühgeburt und 1 vor 3 Tagen entbundene Praeeklampsie [wäre ich etwas eher gekommen, so hätte ich vielleicht eine positive F. G. vorgefunden]. Negativ waren auch 5 Fälle von inkomplettem Abort nach Ausräumung. Das sind 21 Fälle, im ganzen waren also 124 Fälle der Frauenklinik negativ. Positive F. G. gab lediglich 1 Fall von Frühgeburt mens VII—VIII mit Maceration III. Grades. Das Serum wurde in 24 Stunden beinahe fest [Wert 2], obgleich die Geburt schon 4—5 Tage zurücklag. Eine Lues lag nicht vor.

Aus der Medizinischen Klinik bekam ich auch inaktiviertes Serum von einigen unausgewählten Fällen innerer Krankheiten. Darunter befand sich ein kombiniertes Mitral- und Aortenvitium mit schwerer Dekompensation. Es bestanden mittelstarke Oedeme, gleichzeitig an einem Bein ein nässendes leicht ulceröses Ekzem, von altem Ulcus herrührend. Zur Zeit der Aufnahme war die F. G. negativ, 14 Tage später dagegen erstarrte das Serum in 24 Stunden ganz [Wert 2 nach Dye]. Die Senkung war normal, was vielleicht auf die gleichzeitig vorhandene Polycythaemie von 6,3 Millionen zurückzuführen ist.

Bei Hautkrankheiten ist die F. G. manchmal positiv [Mayr: 10 Fälle], und zwar ist die Probe hier um so schneller und regelmäßiger positiv, je ausgebreiteter und je frischer der Prozeß ist. Es waren so gut wie ausschließlich akute generalisierte Prozesse positiv, universelle Dermatosen waren meist positiv. Rückgang der klinischen Erscheinungen verzögerte die Reaktion oder machte sie negativ. Um bei diesen Dermatosen eine interne Aetiologie auszuschließen, hat Mayr 3 Personen bis zur nässenden Dermatitis mit Höhensonne bestrahlt. Alle 3 gaben auf der Höhe der Entzündung in 24—48 Stunden positive F. G., vor-

her und nachher war sie negativ. Ganguli bekam von 5 Fällen chronischer Dermatitis, durch Staphylokokken bzw. Streptokokken hervorgerufen, positive F. G., 8 Fälle gleicher Art waren negativ. Combiesco fand unter 10 teils fieberhaften Fällen von Erysipel 7 mit positiver F. G. bei gleichzeitig negativem Wassermann. Gate und Papacostas fanden auch 2 von 3 Erysipel-Fällen positiv. Bei Lupus dagegen war nur einer von 10 Fällen positiv, dagegen eine Tbc. verrucosa cutis war stark positiv [Hyperergische Reaktion]. Von 39 Fällen verschiedener anderer Dermatosen fand er nur 3 Fälle positiv, ferner von 14 Ulcera varicosa ebenfalls 3 positiv.

Ich untersuchte 47 Fälle von Hautkrankheiten aller Art und Ausbreitung. Alle waren negativ bis auf einen Fall von Purpura rheumatica, dessen Serum in 48 Stunden $^3/_4$ erstarrte [nach 4 Tagen der gleiche Befund]. Ein Fall von Erythrodermie nach Psoriasis zeigte in aktivem Serum keine Formolgelierung. Interessanterweise wurde die Probe auch in 2 von 3 Fällen von Kochsalz-Krampfaderverödung positiv. Ich untersuchte die folgenden 3 Fälle:

1. Ulcus cruris + Elephantiasis + Pylephlebitis [2 handtellergroße Ulcera und mehrere kleine] fest in 24 Std.
2. Ekzema cruris halbfest i. 48 Std.
3. Varicosis negativ.

Ich untersuchte auch 4 Karzinom-Fälle mit negativem Ergebnis. Es waren dies ein kleines Haut-Ca, 1 inoperables Magen-Ca, 1 inoperables Rectum-Ca und noch ein Magen-Ca.

Man hat die F. G. mit der Senkung verglichen [Mc. Kenzie, Teichler]. Die Senkung ist viel empfindlicher als die F. G. Sie ist ein feiner Indikator für das Wohlbefinden des Kranken, während die F. G. immer einige Tage Zeit zu ihrer Ausbildung braucht. So ist sie beim ersten Anfall von Rückfallfieber während der Fieberperiode negativ, ganz im Gegensatz zur Senkung, und steigt dann in einer Woche zu Werten von 2–5 nach Dye. Die Senkung wird auch im Verlauf einer Infektionskrankheit höher, aber sie ist schon von Anfang an hoch.

Ich möchte mich jetzt im besonderen den Infektionskrankheiten zuwenden.

D. Infektionskrankheiten.

1. Kala azar.

Die Kala azar, eine Krankheit, die hauptsächlich in Indien und China, aber auch in Nordafrika, im Mittelmeergebiet und Argentinien verbreitet ist, läßt sich am sichersten durch den Nachweis der Erreger, der Leishmania donovani-Körperchen, diagnostizieren. Man findet sie am besten in der Milz, aber auch in der Leber und im Knochenmark, nur selten dagegen im Blut. Der Nachweis ist nicht immer leicht, und speziell die Milzpunktion ist wegen der Gefahr des Kapselrisses etwas gefährlich. Darum hat man sich gerade hier um eine brauchbare Serumreaktion sehr bemüht.

Napier hält sogar die Ausführungen der Aldehyd-Probe für diagnostisch wertvoller als eine Milzpunktion mit anschließender mikroskopischer Untersuchung, obgleich ein eindeutig positives Ergebnis bei der Aldehyd-Probe nur in 81 % erreicht wird gegenüber 89 % beim ersten Milzausstrich. Er macht für die Aldehyd-Probe 2 Vorteile geltend: 1. sie ist in nicht eindeutig positiven Fällen häufig zweifelhaft und somit wenigstens verdächtig. 2. Es bedarf zu ihrer Ausführung nur einer harmlosen Blutentnahme.

Je länger die Krankheit besteht, desto schneller wird im Durchschnitt die Reaktion positiv. Das verdeutlicht uns folgende Tabelle aus einer Arbeit von Napier:

Aldehyd-Probe	Anzahl der Fälle	Durchschnittl. bisherige Krankheitsdauer in Monat.
+++	51	12,5
++	20	9,15
+	8	4,75
[+]	11	2,8
[±]	4	3,25
[−]	2	1,75
−	1	0,5

Interessant ist daneben folgende Tabelle nach einer Arbeit von Ganguli, die das gleichzeitige Ansteigen des Euglobulinwertes im Blutserum zeigt:

Krankheitsstadium	Euglobulin	Paraglobulin
Durchschnitt normaler ges. Individuen	0,031	0,31
weniger als 1 Monat	0,06	0,28
weniger als 2 Monate	0,09	0,41
zwischen 2. und 3. Monat	0,13	0,32
zwischen 3. und 4. Monat	0,20	0,36
Durchschnitt von 4 Kala azar-Fällen von über 5 Monaten Dauer	0,41	0,32

Es scheint die Regel zu sein, daß die F.G. im 3. Monat zweifelhaft wird und im 5. Monat einwandfrei positiv. Bei über 6 Monaten Krankheitsdauer ist die Reaktion immer positiv. Unter 6 Monaten Krankheitsdauer ist nur der positive Ausfall zu verwerten (Napier). In frühen Fällen kann die Reaktion trotz zahlreicher Erreger negativ sein, weil die normalen Verhältnisse im Serum noch nicht zerstört sind. Dagegen kann sie noch positiv sein in behandelten Fällen, die alle Symptome verloren haben, sowie jede Spur von Parasiten. E. B. Struthers nennt andererseits 7 Patienten, die mit positiver F.G. und Aldehydprobe nach 2 Jahren noch gesund sind. Man kann also aus dem Verhalten der Reaktion keine Schlüsse ziehen auf den Erfolg der Behandlung. Dasselbe gilt von der Globulin-Praecipitinprobe (s. u.). Immerhin werden beide Proben im Laufe der Behandlung fortschreitend weniger positiv.

Struthers und Chi Chang Ch'un prüften 1924 die Aldehyd-Probe und Globulinpraecipitation vergleichend an 141 sicheren Kala azar-Fällen. Die Globulinpraecipitin-Probe wurde von Bramachari 1917 entdeckt und von Ray modifiziert [Rays haemolytic test]: Mit einer Kapillarpipette fügt man etwa 2 Tropfen Blut zu etwa 20 Tr. aq. dest. in einem kleinen Reagensglas. Man kann gleichzeitig eine Kontrolle mit normalem Blut machen. Wenn die Probe positiv ist, bildet sich in wenigen Minuten ein wolkiger Niederschlag in der ganzen Flüssigkeit. Sie

verwandten als Aldehydprobe allerdings eine Modifikation, ähnlich einer von denen, die Napier angab und für nicht so zuverlässig hielt. Die Aldehyd-Probe war in 98 % positiv gegenüber 92,9 % bei der Globulin-Praecipitinprobe. Die Kala azar-Fälle mit negativer Aldehydprobe waren, wie zu erwarten, Frühfälle.

Die Aldehyd-Probe scheint nur bei stark positiver Reaktion spezifisch zu sein. Napier und später Struthers haben allerdings die Probe bei sehr vielen anderen Krankheiten, infektiösen und nicht infektiösen, geprüft und immer negativ gefunden. Auch De Capite hält die Probe für gut zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose kindlicher Kala azar. Nicht so günstig lautet dagegen Gangulis Urteil. Er bekam bei verschiedenen anderen Krankheiten positive Aldehyd-Probe, z. B. häufig bei chronischer Dermatitis [s. auch Hautkrankheiten] und bei Lobaerpneumonie 3 Tage nach der Krisis, gelegentlich auch bei chronischer Malaria. Er kommt daher zu dem Ergebnis, daß die Probe nur bei negativem Ausfall von Wert ist. Wenn ein Kala azar-verdächtiger Fall von über 5 Monaten eine negative Aldehydprobe gäbe, könne man diese Krankheit mit einiger Sicherheit ausschließen. Beweisend für Kala azar hält er nur dreifach positive Aldehydprobe.

Er machte weiter die interessante Beobachtung, daß im Beginn der Krankheit die Gelifikation deutlicher ist als die Trübung, während bei der Heilung erst die Gelierung verzögert wird und verschwindet und dann erst die Trübung. Er zog daraus schon die Vermutung, daß zwei verschiedene Stoffe für die Aldehydprobe verantwortlich sind. Und wir haben oben gesehen, daß es bestimmte Euglobuline sind, die außer der Formolgelierung die Trübung verursachen.

Es sind noch eine Reihe weiterer Proben auf Kala azar im Gebrauch, wie überhaupt über Seroreaktionen gerade bei dieser Krankheit viel gearbeitet worden ist. Auf diese anderen Proben kann hier nicht eingegangen werden. Man hat die Proben auf ihre Spezifität geprüft und in ihrem Wert gegeneinander abgewogen, mit verschiedenem Ergebnis. Am vernünftigsten scheint mir die Meinung zu sein, daß man die Diagnose „Kala azar“ nicht auf

Grund einer dieser Reaktionen allein stellen soll [Boglio und Greco].

Auch bei Hunde-Kala azar hat man die Aldehydprobe nebst anderen Reaktionen reichlich durchprobiert und gefunden, daß die Aldehydprobe relativ, aber nicht absolut zuverlässig ist [Marchesi, Cartana].

2. Syphilis.

Gate und Papacostas hatten die Formolgelprobe ursprünglich als Spezifikum für Lues gedacht. Sie fanden die Probe in 85 % ihrer Luesfälle positiv und zwar in 24—30 Stunden. Sie sahen bei negativer Wa.R. niemals die F.G. positiv und umgekehrt. Dies wurde nur von Mc. Kenzie und Grosso bestätigt. Sowohl ausländische als auch deutsche Forscher kamen bei Nachprüfung dieser Ergebnisse zu dem gleichen ablehnenden Standpunkt, daß der positive Ausfall der Probe bei Lues zu unregelmäßig, außerdem nicht für Lues spezifisch sei [Onorato, Reiner und Marton, Pfannenstiel, Kürten]. Auch Gate und Papacostas widerriefen nach 2 Jahren ihre Behauptung. Sie bekamen in einer späteren Arbeit unter 100 sicheren Fällen von Lues:

im I. Stadium 50 % positiv
im II. Stadium 76 % positiv
im III. Stadium 68 % positiv
bei Neuro- und Organlues 25 % positiv
bei angeborener Lues 100 % positiv.

Behandlung machte angeblich die F.G. schnell negativ.

Quemener fand die Probe in 50 % sekundärer und tertiärer Luesfälle positiv. Onorato untersuchte in einer größeren Arbeit über die für Lues gebräuchlichen Serumreaktionen auch die F.G. und stimmt darin mit der Allgemeinheit der Forscher überein, daß er die F.G. zur Syphilis-Diagnose für unzuverlässig hält. Baretto bekam bei Lues angeblich positive Aldehydprobe, während Gate und Papacostas nur Opaleszenz sahen.

Ich untersuchte inaktivierte Seren von 16 Luesfällen. 7 Seren

von Lues latens waren negativ, 1 Lues III, 6 Lues cerebrospinalis und 1 Lues congenita waren ebenfalls negativ. Ein Fall von Lues II mit ausgedehnten Condylomata lata ergab in 24 Stunden $^1/_2$ F. G. Das entspricht dem Wert 1 nach Dye.

3. Framboesie.

Die Framboesie fand DYE im III. Stadium negativ, aber einige Fälle im II. Stadium, hauptsächlich Kinder, waren positiv. Die Gelierungszeit betrug 5—24 Stunden. Teichler bekam von 4 Fällen alter Framboesie in weniger als 4 Stunden festes Serum. Die F. G. pflegt hoch zu sein im Verhältnis zur Senkung. Bei florider Framboesie bekam Mc. Kenzie in 1 Stunde festes Serum [Wert 6].

Herr Professor Fischer untersuchte 22 Framboesiefälle, meist Framboesie III, nur 4 Fälle waren Framboesie II. Durchschnittlich ergibt sich bei diesen 22 Fällen der Wert 2 nach Dye. 7 waren negativ, davon 1 im II. Stadium. Den Wert 6 gaben 2 Seren von Fällen aus dem III. Stadium. Interessant sind die Ergebnisse bei Rekonvaleszenten*). Es ergab sich folgendes:

Nr.	Behandlung	Wa.R.	Gelierbarkeitswert nach Dye
1—8	keine	+[1 x —]	0
9	keine	+	1 [keine Bilharz.]
10 u. 11	1 Injektion	+	1 bezw. 2
12	2 Injektionen	+	0
13 u. 14	mehrfach Injekt.	+	0
15 — 17	viele Injektionen	+	2, 3, 6

Also die Fälle, welche nicht in Behandlung kamen, zeigten fast alle keine Gelierung. Aber nur in einem dieser Fälle war die Wa.R. negativ. Bei den positiven Seren verdunkelt die meist vorhandene Blasenbilharzia [s. o.] die Ergebnisse.

*) Die Framboesie lag in diesen Fällen weit zurück.

4. Rückfallfieber.

Mc. Kenzie fand beim Rückfallfieber beim ersten Anfall und, während das Fieber hoch war, keine Formolgelierung. Bei 6 Fällen, schreibt er, stieg die Reaktion in 1 Woche zu Werten von 2–5 nach Dye. 2 Fälle blieben länger im Hospital und wurden nach 2—3 Wochen negativ.

5. Schlafkrankheit.

Zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Schlafkrankheit spielt nun die F. G. eine gewisse Rolle. Ledentu und Vaucel schreiben 1927: „Das einzig sichere Zeichen der Schlafkrankheit ist gewiß die Feststellung des Erregers; doch ist die mikroskopische Diagnose nicht immer leicht. Die Fälle sind nicht selten, wo die erste Untersuchung des Blutes und der Lymphe keine Trypanosomen entdecken läßt, selbst nicht in klinisch verdächtigen Fällen. Die Lumbalpunktion kann ebenso ergebnislos sein. Die Anamnese bringt selten interessante Daten. ... Es ist darum gut, ein ob-objektives Wahrscheinlichkeitsdiagnostikum zur Verfügung zu haben, das einem die ungefähre Diagnose erlaubt."

Zuerst hat m. W. Brennan die Probe bei Fällen von Schlafkrankheit angewandt. Seine 10 Schlafkrankheitsfälle waren alle positiv. Morrison untersuchte ebenfalls 10 Schlafkranke, alle mit positiver F. G. Dye bekam bei unbehandelten Fällen durchschnittlich in etwa 5 Stunden starres Serum [Wert 4], selten in 1 Stunde [Wert 6]. Er untersuchte ferner vergleichend die Wirkung der Behandlung mit Tryparsamid und Germanin auf den Ausfall der Probe. Das Tryparsamid beeinflusste die Probe nur wenig, selbst bei Fällen, die gut auf das Mittel ansprachen. Auf Germanin dagegen wurde die Probe schnell negativ. Ledentu und Vaucel fanden ebenfalls, daß Arsentherapie die F. G. nur manchmal negativ machte, daß sie aber meist verzögert wurde. Auch Delbreil berichtet von einem Schlafkrankheitsfall, dessen F. G. durch Tryparsamidbehandlung negativ wurde.

Nun fand Dye allerdings, daß das Germanin schon in vitro zugegeben die F. G. verzögert, wenn man es vor dem Formalin

eine Stunde lang auf das Serum wirken läßt. Bei Lepra-Seren war dies angeblich nicht der Fall. Mc. Kenzie bestätigt bezüglich der Schlafkrankheit diese Beobachtung Dyes. So fand er ein Serum, das vorher in weniger als 10 Minuten gelierte, nach Zugabe von 0,05 g Germanin erst in 1 Stunde halbfest werden. Er stellte aber auch bei Seren von Nicht-Schlafkranken eine ähnliche Verzögerung fest. Diese Erscheinung scheint also nichts für Schlafkrankheiten Spezifisches zu sein.

Es ergibt sich hier die Frage, ob das Germanin in der Blutbahn bei üblichen Konzentrationen auch die F. G. verzögern kann. Guttierrez Lara hat diese Frage bearbeitet. Die Arbeit war mir nicht zugänglich.

Die Diagnose der Heilung ist bei Schlafkrankheit nicht leicht. Mense schreibt hierüber in seinem Handbuch*): „Man hüte sich, nur nach klinischen Erscheinungen, auch bei monate- und jahrelangem Wohlbefinden, einen Kranken voreilig als geheilt zu bezeichnen. Solche Fälle sind oft latent schlafkrank und wiederholte Untersuchungen des Liquor ergeben dann noch ab und zu einzelne Trypanosomen."

Einen Heilungs-Kompaß scheint nun die F. G. auch nicht darzustellen. Allerdings hatte Dye unter seinen negativ gewordenen Fällen nur einen, der rezidivierte. Ledentu und Vaucel sahen in 2 Fällen das Wiedererscheinen der Trypanosomen im Blut mit negativer F. G. einhergehen. Also mit der F. G. kann man weder Rückfälle voraussehen noch der Heilung gewiß sein. Dies besagt gleichzeitig, daß die F. G. eine gewisse Zeit zu ihrer Ausbildung nötig hat. Andererseits halten die Verfasser eine noch schnelle F. G. nicht für den Beweis eines nahen Rezidivs. Immerhin wird man doch von der Therapie verlangen müssen, daß die Probe negativ wird. Denn eine positive Probe beweist doch offenbar, daß die Krankheit nicht ausgeheilt ist.

Der Wert der Probe ist jedoch in erster Linie der, die Krankheit selbst zu diagnostizieren. Dye hält die Probe besonders bei negativem Ausfall bisher unbehandelter, auf Schlafkrankheit ver-

*) Mense, Handb. d, Tropenkrankheiten, 3. Aufl. [1930] Bd. V, 2 S. 1276.

dächtiger Fälle von unbestreitbarem Wert. Dagegen läßt sich einwenden, daß Gutierrez Lara die F. G. unter Schlafkrankheitsfällen verschiedener Stadien nur zu 80 % positiv bekam. Auch er hält jedoch die Probe für eine wertvolle diagnostische Hilfe namentlich in den ersten Stadien, wenn nur ein paar verdächtige Drüsen da sind.

Ledentu und Vaucel verglichen die F. G. und die Blut-Autoagglutination in ihrem Wert als Wahrscheinlichkeitsdiagnostikum auf Schlafkrankheit. Bisher benutzte man als solches nur die Autoagglutination, deren Wert umstritten war. In ihrer Arbeit kommen die beiden Forscher zu dem Schluß, daß die F. G. den weit größeren diagnostischen Wert hat.

In einer weiteren Arbeit bringen die gleichen Verfasser die Stärke der F. G. zum Stadium der Krankheit in Beziehung. Hierbei legen sie offenbar eine Schlafkrankheitseinteilung in zwei Stadien zugrunde, wie sie auch Mense in seinem Handbuch bringt. Ihre Ergebnisse lassen sich am besten in einer Tabelle darstellen:

Krankheitsstadium	Anzahl der Fälle	Durchschnittliche Gelierungszeit
1. Stadium	41	7 Minuten
2. Stadium	25	
a) mit Trypanos im Liquor	10	25 Minuten
b) ohne „ „ „	15	2 Std. 30 Minuten

Die Gelierung scheint also zu Anfang, wenn die Krankheit noch akut ist, besonders rasch zu sein, und wiederum gegen Ende des Krankheitsgeschehens, wenn die Blut-Liquorschranke bereits durchbrochen ist, schneller zu werden.

Herr Professor Fischer untersuchte Seren von 20 Schlafkranken während der Behandlung. 9 Frühfälle gaben den Durchschnittswert 4,4. 11 Spätfälle mit Zellvermehrung oder meist Trypanosomen im Liquor zeigten durchschnittlich den Wert 3,4. In keinem Fall war die Probe negativ. Der Wert 6 wurde nur in 2 Spätfällen erreicht. Beide Male gelierte das Serum in $^1/_2$ Stunde, und im Liquor wurden Trypanosomen gefunden. Einer dieser beiden

Fälle hatte bereits 3 g Germanin bekommen, der andere Germanin und Arsen. In manchen Fällen wurde das Serum auch trübe.

Zum Schluß möchte ich noch kurz die Krankheiten anführen, die nach Mense bei der Schlafkrankheit differentialdiagnostisch in Betracht kommen. Es sind dies:

1. Malaria tropica, Malaria-Kachexie und Malaria-Psychosen [kürzere Dauer, Chininbeeinflußbarkeit].
2. Dysenterie und andere Darmkatarrhe [bei beginnender Schlafkrankheit].
3. Kala azar.
4. Hirntumoren.
5. Meningitis cerebrospinalis [im tropischen Afrika weit verbreitet].
6. Pachymeningitis haemorrhagica und hysterische Schlafsucht.
7. Filariasis [auch unregelmäßiges Fieber, weiche Drüsen, erysipeloide Erscheinungen].
8. Ankylostomum-Kachexie [hier oft gleichzeitig Schlafkrankheit].
9. Beriberi [bei Schlafkrankheit fehlt die Herzaffektion].
10. Schlafsucht bei einzelnen Influenzaepidemien.
11. Aehnliche Erscheinungen sind bei Lebercirrhose als Narcolepsie hépatique beschrieben [Le Dantec].
12. Lues cerebrospinalis und progessive Paralyse.

Nach der bisherigen Geschichte der F. G. läßt sich nun sagen, daß sich mit ihr die folgenden Krankheiten nicht von der Schlafkrankheit unterscheiden lassen:

1. Lues cerebrospinalis und progressive Paralyse.
2. Lebercirrhose.
3. Influenza [Gabbano].
4. Malaria.
5. Dysenterie.
6. Kala azar, wenn die Aldehydprobe noch nicht deutlich ist.

Abschließend könnte man vielleicht sagen, daß die F. G. ein brauchbares Mittel zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Schlafkrankheit ist, da sie mit einiger Regelmäßigkeit und einer recht

erheblichen Intensität positiv ausfällt. Man wird bestrebt sein, sie durch die Behandlung negativ zu bekommen [z. B. wenn man nicht mit Germanin behandelt]. Man wird jedoch auch dann nicht vor Rückfällen sicher sein.

6. Lepra.

Bei der Lepradiagnose ist der Wert der F. G. umstritten. Turkhud und Avari berichten 1922 von in 100 % positiver F. G. unter 116 allerdings inaktivierten Lepra-Seren.

Dagegen fand Dunscombe von 38 allerdings großenteils schon behandelten Fällen nur die Hälfte der Seren gelierend.

Mc. Kenzie untersuchte in einem Zeitraum von 2 Jahren 130 Leprafälle mit der Probe. Die Mehrzahl dieser Fälle war schon mehr oder minder lange in Behandlung. Unter den F. G.-Proben, die er beim erstenmal von jedem dieser 130 Patienten machte, waren 15 negativ, das sind $11^1/_2$ %, und diese waren meist Fälle von oberflächlicher Hautlepra. Nach Mc. Kenzie ist der Ausfall der F. G. sehr verschieden. Schnelle Gelierung findet man vorwiegend bei der Knotenlepra oder, wo sonst die tiefen Lagen der Haut befallen sind; vorwiegend langsame Gelierung dort, wo nur die oberflächlichsten Lagen der Haut befallen sind. Sehr verschieden fiel die Probe bei der ausgesprochenen Nervenlepra aus. Es scheint also, als ob die F. G. im wesentlichen von der Menge der im Organismus vorhandenen Bazillen abhänge. Ganz allgemein geht die F. G. bei einer Besserung des klinischen Befundes zurück und wird bei Fortschreiten der Krankheit stärker. Sie reagiert besonders auf plötzliche Aenderungen im Krankheitsgeschehen. So kann bei einer plötzlichen „Leprareaktion" mit allen Zeichen der Verschlechterung die F. G. gelegentlich schon einige Zeit vorher mit Beschleunigung reagieren und so den Arzt warnen. Nach alledem stellt die F. G. ein Maß für die Schwere der Krankheit dar.

Bei gleichzeitiger Prüfung der Senkung gewährt die F. G. nach Mc. Kenzie eine gute Behandlungskontrolle. Es gelingt so meist, eine interkurrente Krankheit [wie z. B. eine Malaria] von einer

Exacerbation der Grundkrankheit zu unterscheiden [hohe Senkung bei relativ niedriger F. G.]. Schwierig ist es manchmal, wenn eine Gelierungsbeschleunigung einer interkurrenten Krankheit einige Tage später folgt, zu entscheiden, ob es auf Kosten dieser akuten Krankheit geschieht oder ein Fortschreiten der Lepra bedeutet, das dann auf eine Schwächung der Abwehrkräfte durch die interkurrente Krankheit zu beziehen wäre.

Ebenso wie die Senkung antwortet auch die F. G. bei der Lepra-Provokation mittels Jodkali mit einer Beschleunigung.

Eine sichere Prognose läßt die F. G. nicht stellen. Wird sie negativ, so ist ein Rückfall dennoch möglich. Mc. Kenzie verlangt am Ende der Behandlung, daß die Probe nicht über 3 ist.

Die bei den Seren Lepra-Kranker häufige Trübung oder Opaleszenz, die schon Napier beobachtete, steht nach Mc. Kenzie in keinem Verhältnis zu irgendwelchen klinischen Erscheinungen.

Herr Professor Dr. Fischer untersuchte die Serumgelierbarkeit an 3 Reihen Leprakranker.

1. Die erste Reihe besteht aus 132 zum allergrößten Teil unbehandelten Fällen, bei denen Stadium und Form nicht notiert wurde. Diese Fälle gaben einen Durchschnittswert von 4 nach Dye. Negativ waren nur 7 Fälle, das sind 5,3 %.
2. Eine andere Reihe besteht aus 15 schweren Fällen von Knoten- oder Nerven-Lepra. Es handelte sich um ausgedehnte Prozesse. Die durchschnittliche Gelierbarkeit war ebenfalls 4 nach Dye. Ein Fall war negativ.
3. Die dritte Reihe besteht aus 29 Fällen. 22 Fälle von Lepra maculosa z. T. mit Verstümmelungen, teils behandelt, teils unbehandelt gaben einen Durchschnittswert von 1,4. Im einzelnen verhielten sich die Fälle folgendermaßen:

Fall	Lepra maculosa	Wert
1—3	beginnende Fälle, unbehandelt	0
4	an verschiedenen Stellen, unbehandelt	3
5	ausgedehnt, unbehandelt	5
6	mit Verstümmelungen, unbehandelt	3
7	mit Verstümmelungen, unbehandelt	5

Fall	Lepra maculosa	Wert
8	mit Verstümmelungen, wenig behandelt	6
9	seit 2 Monaten erfolglos behandelt	0
10	ohne deutliche Besserung behandelt	0
11	unregelmäßig behandelt	2
12	unregelmäßig behandelt	3
13	Besserung bei Behandlung	0
14. u. 15	lange behandelt	0
16	8 Monate behandelt und gebessert	1
17	1 Jahr mit gutem Erfolg behandelt	1
18	in Behandlung seit $1^1/_2$ Jahren	1
19	nach $1^1/_2$ Jahren Behandlung deutl. Besserung	0
20	mit Verstümmelungen, durch Behandlung gebessert	1
21	mit beginnender Verstümmel., 1 Mo behandelt	1
22	mit Verstümmelungen, Erfolg trotz kurzer Behandlung	0

Man sieht, daß schnelle Gelierung dann zustande kam, wenn ausgedehnte oder fortgeschrittene Prozesse noch unbehandelt oder wenig bzw. unregelmäßig behandelt waren [Fall 4—8 und 11—12]. Der Wert 6 wurde nur einmal erreicht. Den Wert 0 findet man im Beginn der Krankheit auch bei unbehandelten Fällen. Leider sind aber oft keine näheren Angaben über die Ausbreitung der Hauterscheinungen vorhanden. Auffallend ist jedoch Fall 22, der mit Verstümmelungen und erst kurzer Behandlung den Wert 0 zeigte. Möglicherweise hängt das mit der Reaktionslage des Körpers zusammen, was der therapeutische Erfolg hier jedenfalls nahelegt. Aber man kann wohl überhaupt aus diesen wenigen Fällen noch kaum irgendwelche Schlüsse ziehen. Im Durchschnitt sind die Werte bei dieser Form der Lepra niedrig [s. auch Mc. Kenzie].

6 Fälle von Knoten-Lepra verhielten sich folgendermaßen:

Fall	Lepra nodosa	Wert
1	ausgedehnt unbehandelt	6
2	massenhaft größere und kleinere Knoten am ganzen Körper unbehandelt	6

Fall	Lepra nodosa	Wert
3	nodosa + maculosa	unbehandelt 5
4	nodosa	seit 1 Jahr unregelmäßig behandelt 3
5	nodosa	1 Jahr behandelt deutliche Besserung 6
6	nodosa + maculosa Löwengesicht	$1^1/_2$ Jahre behandelt, deutliche Besserung 3

Die 6 Fälle geben einen Durchschnittswert von 4,8. Im allgemeinen ist die Gelierung bei den unbehandelten Fällen schneller.

Diese 29 Seren zeigten z. T. weißlich gelbe Opaleszens.

7. Tuberkulose.

Bei Tuberkulose findet man häufig positive F. G. So fanden Gate und Papacostas bei offener Lungentuberkulose 31 von 46 untersuchten Fällen positiv. Teichler [Ostafrika] meint, daß bei Tbc.-Verdacht positive F. G. die Wahrscheinlichkeit sehr groß machen könne. Im allgemeinen sieht man bei Lungen-Tbc., daß exsudative und Mischformen stark positiv reagieren, während die cirrhotischen Formen und beginnenden Fälle negativ bleiben [Pfannenstiel]. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Probe weitgehend von der Reaktionslage des Körpers abhängt. Allerdings kann gelegentlich das Serum auch bei gutartiger Tbc., trotz normaler Senkung, schnell formol-gelieren [Teichler: 3 Fälle]. Außerdem scheint die Probe im Endstadium negativ zu werden [Gate und Papacostas: 1 Fall, Teichler: 2 Fälle].

Bei serofibrinöser Pleuritis mit Lymphozyten im Exsudat fanden Gate und Papacostas nur 2 von 10 Fällen gelierend.

Organtuberkulosen sind dagegen in der überwältigenden Mehrheit der Fälle positiv. Gate und Papacostas bekamen von 13 Fällen von Knochen- oder Gelenk-Tbc., Gehirn-Tbc. oder Peritoneal-Tbc. 12mal eine positive F. G.

Ueber Haut-Tuberkulose s. unter Hautkrankheiten.

Napier und Baretto beobachteten bei Seren von Tuberkulose leichte Opaleszenz oder Trübung.

Ich hatte Serum von 10 Tuberkulose-Fällen. 4 exsudative Lungenprozesse gaben in 24 Stunden festes oder beinahe festes Serum [Wert 2], einer dagegen blieb negativ. 3 indurative Prozesse waren negativ. 1 Knochen-Tbc. mit ausgedehnter Caries am Talus gelierte in 24 Stunden fast, 1 Gelenk-Tbc., in Heilung begriffen, gelierte in 48 Stunden halb [Wert 0].

8. Malaria.

Ueber die Formolgelierung von Malaria-Seren sind die Berichte in der betr. Literatur recht widerspruchsvoll. Napier beobachtete häufig Gelierung. Pezzi bekam sie in 95% und empfiehlt daher die F. G. als diagnostisches Hilfsmittel bei Malaria. Er schreibt, sie könne um 48 Stunden verzögert sein, und ihr Ausfall stünde in keinem Verhältnis zur Infektion. Teichler bekam in Ostafrika unter 25 teils akuten teils chronischen Malariafällen merkwürdigerweise keine positive F. G. Das mag mit daran liegen, daß er nur 24 Stunden beobachtet hat. Je länger man die Röhrchen stehen läßt, desto mehr Seren entschließen sich doch noch, positiv zu werden. Nach Mc. Kenzie, der auch bei gleichzeitiger Lepra beobachtet hat, wird die F. G. durch einen Malariaanfall nicht beeinflußt.

Neben der Gelierung spielt bei Malaria auch Trübung eine Rolle. Napier fand in nur 2 Fällen von Malaria bei reichlich Plasmodien eine stärkere Trübung. Sie soll durch ihren grünlichen Farbton deutlich von der bei Kala azar unterscheidbar sein. Ganguli spricht von positiver Aldehyd-Probe in 3 Fällen chronischer Malaria gegenüber 38 Fällen ohne Trübung.

Herr Professor Fischer bekam von 10 Malariafällen sehr verschiedene Ergebnisse. Eine tropische Splenomegalie gab nur den Wert 1. Eine andere, schon behandelte und parasitenfreie Malaria dagegen gab den Wert 5. Im ganzen waren die Fälle: 4 × negativ, 3 × = Wert 1, 1 × = Wert 4 und 2 × = Wert 5. Es ist aus diesen Fällen wenig zu entnehmen.

Ich bekam Seren von 2 Fällen chronischer Malaria. Beide waren negativ.

Von 4 Fällen von Impfmalaria untersuchte ich das Serum jedesmal zu Anfang und zu Ende der Kur. Es zeigte sich folgendes:

Kur-Dauer	Beginn	Ende der Kur	
		Farbe	Gelierung
1. 14 Tage	—	—	—
2. 14 Tage	—	—	—
3. 3 Wochen	—	grünlich trübe	in 48 Stunden $^1/_2$
4. 3 Wochen	—	grünlich trübe	in 48 Stunden $^1/_2$

Es kam also bei 3 Wochen langem Bestehen der akuten Malaria zu leichter Gelierbarkeit, wobei das Serum eine starke grünliche Opaleszenz zeigte. Leider hatten die letzten beiden Fälle am Tag vorher bereits Chinin bekommen.

Jedenfalls kommt die F. G. m. E. zur Malaria-Diagnose nicht in Frage. Man muß nur wissen, daß die Probe auch durch die Malaria beeinflußt werden kann, wenn diese lange genug anhält.

9. Scharlach.

Combiesco bekam von 15 Scharlachfällen 3 × eine positive F. G. Einer von den positiven Fällen hatte neben dem Scharlach auch eine Lues. Die übrigen waren Wa.R.-negativ und frei von Lues. Der eine von den 3 Fällen fieberte noch [38,5°], die beiden anderen befanden sich im Stadium der Desquamation. Beim „syphilitischen" Scharlach gelierte das Serum 1 Stunde nach Formolzugabe und war in $2^1/_2$—3 Stunden fest [Wert 5]. Gleichzeitig nahm das Serum einen grünlichen Farbton und Opaleszenz an.

Ich untersuchte 16 Scharlach-Seren der Univ.-Kinderklinik, wobei die Kinder teilweise schon Rekonvaleszenten waren. Ein Serum wurde in 48 Stunden halbfest, das Kind war in der 3. Woche krank. Die anderen Seren blieben flüssig. Alle gaben also den Wert 0. Die Seren, die ganz flüssig blieben, waren 7 Fälle aus der ersten Woche, teils noch mit voll ausgebildetem Exanthem,

3 aus der zweiten Woche, 2 aus der dritten Woche und 3 aus der vierten Woche. 1 Fall aus der zweiten Woche war ein Wundscharlach in Abheilung. Die Seren blieben klar oder zeigten höchstens Opaleszenz.

10. Masern.

Bei einem Fall von Masern bekam ich Blut in den ersten Tagen der Krankheit. Das Exanthem war noch ausgesprochen vorhanden. Das Formol-Serum blieb 48 Stunden flüssig.

11. Varicellen.

Ich bekam Serum von einem Fall von Varicellen am ersten Krankheitstage, vor 4 Wochen hatte eine Diphtherie bestanden, die inzwischen ausgeheilt war. Die F. G. war 48 Stunden negativ, dabei Opaleszenz.

12. Erysipel.

Ueber Erysipel s. unter Hautkrankheiten.

13. Typhus abdominalis und Paratyphus.

Gate und Papacostas fanden unter 13 sicheren Typhusfällen nur einen Fall positiv. Kürten bekam von einem Typhus-Rekonvaleszenten F. G.-negatives Serum, jedoch in 6 Stunden erstarrendes Plasma*). Von 2 weiteren Typhusfällen bekam er in 24 Stunden positive F. G.

Ich bekam Blut von 2 Typhusfällen und einem Fall von Paratyphus B. Der erste Typhus war schon in der 3. Woche im Krankenhaus, eben lytisch entfiebert und noch benommen. Das Serum zeigte nach 3 Tagen eine Spur Gelierung. Der andere Typhusfall blieb negativ. Der Fall von Paratyphus B war seit einem Monat krank und jetzt entfiebert. F. G. in 3 Tagen Spur. [Alle gaben also den Wert 0.]

*) Plasma pflegt leichter bzw. schneller zu gelieren als Serum.

14. Ruhr.

Napier bekam bei einigen Dysenteriefällen Gelierung. Baretto bekam ebenfalls positive F. G., allerdings mit Trübung.

Ich bekam von 5 Fällen alter Amoebenruhr keine Gelierung. Serum eines Ruhr-Bazillenträgers blieb ebenfalls flüssig. Von akuten Fällen bekam ich kein Serum.

15. Keuchhusten.

2 Keuchhustenfälle waren negativ [3. Krankheitstag, 2. Woche].

16. Diphtherie.

Bereits Kürten untersuchte 1 Diphtherieserum. Die F. G. war im Serum und ebenso auch im Plasma 24 Stunden negativ.

Ich untersuchte 6 Diphtherieseren und zwar je 1 vom zweiten Krankheitstag, vom 5. Tag, vom 6. Tag, vom 8. Tag, von der 4. Woche und von der 6. Woche. Das Serum vom 6. Tag erstarrte in 48 Stunden halb [Wert 0], die anderen blieben flüssig.

17. Lobärpneumonie.

Die akute Lobärpneumonie fanden Gate und Papacostas unter 3 Fällen negativ. Ganguli untersuchte 3 Tage nach der Krisis und fand 8 von 10 Fällen positiv. Kürten fand bei 2 Pneumonien im Beginn, daß das Serum nicht gelierte, wohl aber das Plasma in 4—6 Stunden. Ich selbst habe von Pneumonien kein Serum untersucht.

18. Poliomyelitis acuta anterior.

Das Serum eines Kindes mit Kinderlähmung in der 4. Krankheitswoche blieb 48 Stunden flüssig.

19. Gelenkrheumatismus.

Tillich sah in einzelnen Fällen von Polyarthritis rheumatica ohne Komplikationen von Seiten des Herzens positive F. G. Ebenso fanden Reichel etc. bei einer größeren Untersuchungs-

reihe gemischten internen Krankenmaterials 2 Fälle von akutem Gelenkrheumatismus positiv. Die Senkung war in diesen beiden Fällen 110 und 40. Außerdem gab eine gonorrhoische Monarthritis mit der Senkung 18 eine positive F. G. Ich selbst bekam von einem Gelenkrheumatismus der kleinen Gelenke und einem Fall von Monarthritis gonorrhoica negative F. G.

20. Gonorrhoe.

Die Gonorrhoe macht an sich die F. G. nicht positiv. So fand Mayr von 43 Fällen von Gonorrhoe nur 2 × die F. G. positiv, und dies waren Fälle mit akuten Adnexerscheinungen. Gate und Papacostas fanden akute Uretralgonorrhoe ohne Komplikationen ebenfalls in 8 Fällen negativ. Dagegen gaben 7 Fälle chronischer Formen oder Komplikationen wie Arthritis, Metritis und Orchiepididymitis positive F. G.

Ich bekam von 12 Fällen teils frischer teils älterer Gonorrhoe Serum. 6 × war die Go.-Komplementbindungsreaktion positiv. Einer dieser Fälle war eine Monarthritis, die schon über $^1/_2$ Jahr Beschwerden machte. Die F. G. war in allen diesen Fällen negativ.

21. Endocarditis lenta.

Kürten beobachtete 1922 erstmals bei Seren von Endocarditis lenta in wenigen Minuten bis 2 Stunden Erstarrung des Formolserums [Wert 5—6]. Daneben beobachtete er fast gleich nach der Formolzugabe eine Opaleszenz, die sich allmählich zu einer blaßgrünen bis weißlichen Trübung steigerte. In der gleichen Zeit pflegte die Gelierung vollständig zu sein. Er nahm, wie schon gesagt, für seine Untersuchungen neutralisiertes Formalin. Außerdem verschloß er nach Zugabe des Formalins die Reagensgläschen. So untersuchte er im Laufe von 7 Jahren 35 Fälle von E. lenta, von denen 33 in 2—20 Minuten einwandfrei positiv waren [Wert 6]. Die beiden anderen bezeichnete er als zweifelhaft, weil sie erst in 8—12 Stunden gelierten. Von anderen Forschern wurden diese Ergebnisse im Laufe der Jahre nachgeprüft und teils bestätigt, teils abgelehnt. Erst im Jahre 1937

haben noch Reichl etc. und Tillich hierüber geschrieben. Tillich lehnt die Brauchbarkeit der Probe ab, weil differentialdiagnostisch in Betracht kommende Krankheiten wie z. B. Endocarditiden, die sicher nicht der E. lenta angehörten, und einzelne Fälle von Polyarthritis rheumatica ohne Komplikationen von Seiten des Herzens auch positive F. G. zeigten. Reichel, Bettelheim und Brandt fanden die Probe — abgesehen von zahlreichen inneren Krankheiten — auch positiv bei einigen Fällen von Endocarditis recurrens, die zunächst für lenta gehalten wurden. Andererseits fanden sie unter 27 lenta-Fällen nur bei 5 Fällen eine innerhalb 16 Stunden positive F. G. [etwa Wert 1]. Es ist klar, daß sie daraufhin den Wert der Probe völlig abstreiten.

Ich bekam leider kein Serum von einwandfreien Fällen von Endocarditis lenta.

Wir haben gesehen, daß die F. G. eine für den Tropenarzt brauchbare Reaktion darstellt, indem sie ihm die Diagnose der Schlafkrankheit erleichtert, bei der Leprabehandlung zusammen mit der Senkung eine gewisse Kontrolle der Behandlung ermöglicht und, daß sie schließlich in ihrer Modifikation als Aldehydprobe die Kala azar-Diagnose erleichtert. Das sind Tatsachen, die sich in der Praxis bewährt haben. Zur Ausbildung der Formolgelierbarkeit des Blutserums sowie zum Rückgang derselben ist immer eine gewisse Zeit notwendig. Das läßt es verständlich erscheinen, daß man sie bei akuten Infektionskrankheiten fast immer negativ findet. Eher wird sie schon positiv bei den subakuten Krankheiten wie z. B. Typhus oder Gelenkrheumatismus. Da die Probe aber bei allen chronischen Infektionskrankheiten überhaupt unter den verschiedensten Bedingungen positiv werden kann, wird man sie nur mit größter Vorsicht auswerten und sich niemals auf sie verlassen. Es ist jedoch anzunehmen, daß der Tropenarzt die Probe mit um so größerem Nutzen wird anwenden können, je genauer er über die Bedingungen orientiert ist, unter denen Gelierung eintritt. Besonders die gleichzeitige Anwendung dieser Probe mit der Messung der Blutkörperchen-Senkung dürfte wohl in den Tropen von großem Wert sein.

Literaturverzeichnis.

Baretto: Zit. bei Mc. Kenzie.

Bessemans, A.: C. R. Soc. Biol. Bd. 87, S. 400.

Bessemans A. u. v. Boeckel: C. R. Soc. Biol. 29. 4. 22. Zit. bei Combiesco.

Bessemans A. u. Leynen: C. R. Soc. Biol. Bd. 87, S. 104 bis 107.

Bing, J.: Acta med. Scandin. 1936, Bd. 88, S. 478—491.

Boglio u. Greco, Z.: Ann. di Med. Nav. e Colon. 1935, 41. Jahrg., Bd. 1, Nr. 5—6, S. 273—285, Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1936, Nr. 1, S. 22.

Brennan, C. H.: Kenia Med. Il. 1924, Bd. 1, Nr. 3, S. 79—81. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1925, Bd. 22, Nr. 2, S. 135.

Cartana: C. R. Soc. Biol. 1935, Bd. 120, Nr. 29, S. 63—65. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1936, Bd. 33, Nr. 1, S. 24.

De Capite, A.: Pediatra 1924, Bd. 32, S. 408—413. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1924, Bd. 21, Nr. 9, S. 717.

Chorine, V.: Ann. Inst. Pasteur 1937, Bd. 58, S. 107—117. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1937, Bd. 34, Nr. 7, S. 571.

Combiesco, D.: C. R. Soc. Biol. 1922, Bd. 87, S. 155—156 und Bd. 87, S. 416—417.

Delbreil: Bull. Soc. Med. Hôpit Paris 1932, S. 760.

Dunscombe, W. K.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg. 1927, Bd. 20, Nr. 8, S. 512—513.

Dye, William, H.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg. 1926, Bd. 20, Nr. 1—2, S. 74—92 Ref. nach Trop. Dis. Bul. 1926, Bd. 23, Nr. 12, S. 894—897.

Gabbano: Arch. di Biol. 1924, Bd. 1, S. 80. Zit. bei Reichel etc.

Ganguli, P.: Ind. Med. Gaz. 1925, Bd. 60, S. 204—206.

Gaté u. Papacostas: C. R. Soc. Biol. Bd. 87, S. 534—535 und S. 543—544.

Gillier, R.: Bull. Soc. Path. Exot. 1934, Bd. 27, Nr. 8, S. 709—713.

Gläsner: Z. exper. Path. 1906, Bd. 2, S. 154. Zit. bei Kürten Med. Klin.

Grosso: Pathologica [Genova] 1922, Bd. 13, 146. Zit. bei Reichel.

Gupta, C. R.: Ind. Med. Gaz. 1931, Bd. 66, Nr. 9, S. 500—502. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1932, Bd. 29, Nr. 2, S. 109.
Gutman, A. B. u. Wise, C. R.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1936, Bd. 35, S. 124—128. Ref. nach Kongr. Zentralbl. f. d. ges. Inn.Med. 1937, Bd. 89, S. 455.
Mc. Kenzie, A.: Leprosy Review 1933, Bd. 4, Nr. 2, S. 57 ff. u. Nr. 3, S. 99 ff.
Mc. Kenzie, A.: Brit. Med. Il. 11. 6. 1921. Zit. bei Combiesco.
Kürten, H.: Z. exper. Med. 1924, Bd. 40, S. 244—254.
— —: Med. Klin. 1929, S. 1704—1707.
Lara, Gutierrez: Med. Paises Cálidos Madrid, 1928, Bd. 1, Nr. 4, S. 377—378. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1929, Bd. 26, Nr. 3, S. 211.
Ledentu u. Vaucel, M.: Bull. Soc. Path. Exot. 1927, Bd. 20, Nr. 7, S. 601—607 u. Nr. 8, S. 737—741.
Lentjes, L. J. M.: Geneesk. tijdschr. v. Nederl. Indie 1936, Bd. 76, 4, S. 3323—3330.
May: Med. Klin. 1931, Bd. 27, S. 16—17.
Marchesi: Il. Trop. Med. a. Hyg. 1935, Bd. 38, Nr. 18, S. 225/26. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1936, Bd. 33, Nr. 1, S. 22.
Mayr, K. J.: Dermat. Z. 1928, Bd. 53, S. 390—399.
Mense: Handbuch der Tropenkrankheiten, 3. Aufl., 1930, Bd. V, Teil 2.
Morrison, H.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg. 1924, Bd. 18, Nr. 4, S. 214—216.
Napier, L. E.: Ind. Il. Med. Res. 1921/22, Bd. 9, S. 830—846.
Onorato, R.: Arch. Ital. Sci. Med. Colon. Tripoli, 1925, Bd. 6. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1927, Bd. 24, Nr. 3, S. 239.
Pfannenstiel: Weichardts Ergebn. 6. Zit. bei Pfeffer.
Pfeffer: Klin. Wo. 1925, S. 497 u. S. 1121.
Pezzi, G.: Ann. di Med. Nav. e Colon 1929, Jahrg. 35, Bd. 1, Nr. 1—2, S. 48—58. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1929, Bd. 26, Nr. 11, S. 942.
Quemener, E.: Bull. Soc. Path. Exot. 1927, Bd. 20, Nr. 7, S. 600—601. Ref. nach Trop. Dis. Bull. 1928, Bd. 25, Nr. 1, S. 69.
Reichel, A. Bettelheim, F. und Brandt, R.: Klin. Wo. 1937, Jahrg. 16, S. 1058—1060.
Reiner u. Marton: Z. f. Imm. Forsch. 1923, Bd. 36, S. 133 ff.
Salkind: Arch. Path. e. Clin. med. 1932, Bd. 2, S. 175. Zit. bei Reichel.

Struthers, E. B.: China Med. Il. 1924, Bd. 38, Nr. 3, S. 207 bis 212.
Sweigert: Amer. J. med. Sci. 1935, Bd. 190, S. 245. Zit. bei Reichel.
Tasaki: J. of orient. Med. 1936, Bd. 24, S. 51. Zit. bei Reichel.
Teichler, E.: Arch. f. Schiffs- u. Trop.Hyg. 1934, Bd. 38, S. 255 ff.
Tillich, A.: D. Med. Wo. 1937, Jahrg. 63, Nr. 24, S. 931.
Turkhud, D. A. u. Avari, C. R.: Ind. Il. Med. Res. 1921/22, Bd. 9, S. 850.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. O. Fischer für die Ueberlassung des Themas meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich den Herren Prof. Dr. Birk, Prof. Dr. Engelhard und Prof. Dr. Stickl für die bereitwillige Ueberlassung von Seren für meine Arbeit.

Lebenslauf.

Ich, Andreas Graf von Bernstorff, wurde am 21. Januar 1912 in Wedendorf in Mecklenburg geboren. Den ersten Unterricht bekam ich im Elternhaus und besuchte dann von Untertertia ab das Gymnasium in Doberan, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend, im SS. 1932, begann ich mein Studium in Rostock. Die nächsten 2 Semester studierte ich in Bonn und darauf 2 Semester in Würzburg, wo ich am 6. November 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im WS. 1934/35 und im SS. 1935 studierte ich in Köln. Die letzten 4 Semester studierte ich in Tübingen, wo ich jetzt im Frühjahr 1938 das ärztliche Staatsexamen ablegen will.